Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. D. Waller
Ordentlicher Lehrstuhl und Abteilung Innere Medizin I
Vorstand: Professor Dr. med. W. Dölle

Zur Pharmakokinetik von Clotrimazol (Bay b 5097) beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Konstanze Teltscher
aus Sindelfingen

1974

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. D. Waller
Ordentlicher Lehrstuhl und Abteilung Innere Medizin I
Vorstand: Professor Dr. med. W. Dölle

Zur Pharmakokinetik von Clotrimazol (Bay b 5097) beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Konstanze Teltscher
aus Sindelfingen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. E. Körber

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. F. von Oldershausen
(Professor Dr. W. Dölle)

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Adam

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
	A. Ziel der Arbeit	1
	B. Ätiologie und Frequenz von Systemmykosen	1
	C. Amphotericin B	3
	D. 5-Fluorocytosin	5
	E. Clotrimazol (Bay b 5097)	7
II.	Patientengut und Methodik	11
III.	Ergebnisse	13
	A. Eichkurven	13
	1. Serumeichkurve	13
	2. Urineichkurve	14
	B. Serumspiegel von Clotrimazol	15
	1. Gesunde Probanden	15
	2. Patienten mit Lebercirrhose	18
	3. Patienten mit Virushepatitis	23
	4. Patienten mit Verschlußikterus	25
	5. Patienten mit Niereninsuffizienz	25
	6. Patienten mit Zustand nach Magenresektion	28
	7. Serumhalbwertszeiten und deren Vergleich mit klinischen Parametern	29
	C. Urinspiegel von Clotrimazol	37
	D. Nebenwirkungen	39
IV.	Diskussion	40
V.	Zusammenfassung	48
VI.	Literaturverzeichnis	50

I. EINLEITUNG

A. ZIEL DER ARBEIT

Durch das 1967 synthetisierte Antimykotikum Clotrimazol (Bay b 5097) könnte eine Lücke in der Therapie der systemischen Mykosen geschlossen werden. Ziel dieser Arbeit war es, Resorption und Elimination des Medikamentes beim Menschen zu untersuchen, da bisher nur wenige Daten zur Pharmakokinetik vorliegen.

B. ÄTIOLOGIE UND FREQUENZ VON SYSTEMMYKOSEN

Das zunehmende Auftreten systemischer Mykosen, auf das zahlreiche Autoren übereinstimmend hinweisen, unterstreicht die Bedeutung eines neuen Antimykotikums. (ALEXANDER (1), BRUCK et al. (8), KOENIG (19), RIFKIND et al. (28), SEELIG (32b), TORACK (37), VANBREUSEGHEM (41), ZIMMERMANN (48)). Diese Beobachtungen bestätigen BAKER (4), GRUHN und SANSON (14), sowie KEYE und MAGGEE (17). BAKER's Untersuchungen basieren auf autoptischen Befunden und histologischen post mortem Präparaten von 261 Leukämiepatienten in den Jahren 1931 - 1961. Bei 39 dieser Patienten wurde eine Organmykose diagnostiziert, trotz größerer Überlebenschancen traten 30 von 39 Fällen erst nach 1953 auf. Nach der gleichen Methode untersuchten GRUHN und SANSON 103 Leukämiepatienten in der Zeit von 1941 - 1961. Auffallend ist bei dieser Studie, daß 21 der insgesamt 25 Mykosefälle erst nach 1957 aufgetreten waren. 54 der 103 an Leukämie Erkrankten starben nach 1957. Beide Studien machen außerdem deutlich, daß das verstärkte Auftreten von Mykosen allein die sekundären

Mykosen betrifft, d. h. die Pilzerkrankungen, die als Komplikation einer Grunderkrankung in Erscheinung treten. Diese Tatsache betonen auch ZIMMERMANN (48), sowie KEYE und MAGGEE (17). In Europa handelt es sich bei den sekundären Mykosen vor allem um die Candidamykose, die Aspergillose und die Cryptococcose (SEELIGER (33)), von amerikanischen Autoren werden zusätzlich die Histoplasmose und die Mukormykose genannt (ZIMMERMANN (48), VANBREUSEGHEM (41), TORACK (37). Betroffen werden fast ausschließlich Patienten mit einer schweren konsumierenden Erkrankung und dadurch bedingter mangelnder Infektabwehr (FREIS (12), ALEXANDER (1)). Weitere prädisponierende Faktoren sind in den letzten Jahren entwickelte Therapeutika, wie Corticosteroide, Cytostatika und Immunsuppressiva, die ebenfalls die Immunabwehr vermindern (FRIES (12), GRUHN et al. (14), RIFKIND et al. (28), SEELIGER (33), TORACK (37), WEGMANN (44)). Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Antibiotika, durch deren Anwendung in hoher Dosierung hauptsächlich Candida-Infektionen begünstigt werden (WEGMANN (43), WUNDERLICH (46), TORACK (37), SEELIG (32a+b)). So berichtet FRIES von 73 Patienten, die an einer Candida-Infektion erkrankt waren. Von diesen 73 Patienten waren 70 mit Antibiotika behandelt worden. BAKER (4) und KEYE (17) sehen in dem gehäuften Auftreten der sekundären Mykosen nach 1950 eine direkte Beziehung zu der Aufnahme der Breitspektrumantibiotika in die Therapie. Die das Pilzwachstum begünstigende Wirkung der Antibiotika ist noch nicht vollständig geklärt. Fest steht, daß die Zerstörung der normalen Körperflora ein Überwuchern der saprophytär vorkommenden Keime ermöglicht (ALEXANDER (1), SEELIG (32b), ROSSIER (30)).

ASHCRAFT und LEAPE (3), SEELIGER (34) und CURRY (9) wiesen auf exogene Infektionsmöglichkeiten durch Venenkatheder hin. Auch Herzklappenprothesen können in seltenen Fällen praedisponierende Ansiedlungsorte sein (ANDRIOLE et al. (2a)). Außerdem machen ANDRIOLE (2a) und ZIMMERMANN (47) auf die Gefahr von Candida-Endokarditiden aufmerksam, die bei Süchtigen nach wiederholten unsauberen intravenösen Injektionen von Rauschmitteln auftreten können. Medikamente und Röntgen-

strahlen, aber auch bakterielle Infektionen, sowie Avitaminosen können zu Schleimhautläsionen führen, die für Pilze eine gute Eintrittspforte darstellen. Dasselbe trifft für lokale Gewebsveränderungen nach Verbrennungen zu (BRUCK et al. (8)).
Das therapeutische Spektrum der Systemmykosen ist viel schmaler als das der bakteriellen Infektionen. Bisher gibt es nur 3 Antimykotika, die erfolgreich eingesetzt werden können. Es sind dies Amphotericin B, 5-Fluorocytosin und Clotrimazol. Auf die beiden ersten soll im folgenden kurz eingegangen werden.

C. AMPHOTERICIN B

(Zusammenfassende Literatur bei WALTER und HEILMEYER (42), UTZ et al. (39), GILLMAN und GOODMAN (13)).
Das zur Zeit wohl wirksamste fungistatische Antibiotikum wurde 1955 von GOLD und Mitarbeitern aus einem Actinomycesstamm, Streptomyces nodosus, gewonnen.
Chemisch gehört Amphotericin B zu den Polyeneantibiotika. Durch eine Amino- und Carboxylgruppe besitzt es amphoteren Charakter. Die komplette Struktur des Heptaens ist nicht bekannt, die Summenformel lautet wahrscheinlich $C_{46}H_{73}NO_{20}$, das Molekulargewicht beträgt 960, 1.

Fungistatisch wirksam ist die Substanz in kristalliner und in kolloidaler Form. In beiden Anwendungsformen wird das Medikament jedoch oral kaum resorbiert, auch eine subkutane oder intramuskuläre Applikation ergibt keine therapeutisch wirksamen Blutspiegel (SEABURY und DASCOMB (31)). Da das kristalline Medikament in Wasser bei neutralem pH nur gering löslich ist, ist Amphotericin B heute nur in der kolloidalen Form als Natriumdesoxycholatkomplex im Handel.
Die Wirkung von Amphotericin B beruht wahrscheinlich auf einer Schädigung der Zytoplasmamembran der Fungi. Das Wirkungsspektrum ist sehr breit und umfaßt in vitro die Erreger der Aspergillose, der nord- und

südamerikanischen Blastomykose, der Coccidioidomykose, der Cryptococcose, der Histoplasmose und der Moniliasis. Nicht empfindlich auf Amphotericin B sind die Erreger der Chromoblastomykose, der Mucormykosen und der Sporotrichose (Sporotrichum schenkii in der Mycelphase).

Klinisch wird Amphotericin B in 5%iger Glucoselösung als intravenöse Infusion appliziert. Die Infusionsdauer muß mehrere Stunden betragen (6-8 h); während dieser Zeit sollte die Infusionsflasche wegen der Lichtempfindlichkeit des Kolloides abgedunkelt werden. Da das Wirkungsopitmum bei einem pH von 5-7 liegt, muß die Glucoselösung bei Bedarf gepuffert werden. Die Dosierung erfolgt langsam ansteigend von 0,25 mg/kg Körpergewicht bis maximal 1,5 mg/kg Körpergewicht. Dabei erreicht man Serumspiegel von 0,5 - 3,5 mcg/ml über 6 - 8 Stunden. (WINN (45)). Die Halbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden. 2 - 5% des Medikamentes werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Liquorgängigkeit ist gering, sie beträgt nach LAURIA (21) 1/30 - 1/50 der Serumwerte, steht jedoch in direkter Beziehung zu dem Liquoreiweiß (SEABURY (31)). Eine intrathekale Anwendung ist möglich.

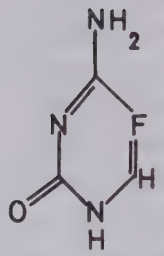
Eine wirkungsvolle Therapie wird durch die Toxizität dieser Substanz erschwert. Überempfindlichkeitsreaktionen können schon nach Verabreichung geringer Dosen auftreten. Möglich sind hier: Anaphylaktischer Schock, Thrombozytopenie, akutes Leberversagen, Hitzegefühl, Schwindel, generalisierte Schmerzen, Grand-mal-Anfälle, Herzstillstand und Kammerflimmern. Nebenwirkungen, an denen fast jeder Patient zu leiden hat, sind bei intravenöser Gabe: Fieber, Schüttelfrost, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hypokaliämie und Anämie. Im Vordergrund steht die Nephrotoxizität (SEABURY und DASCOMB (31), ANDRIOLE (26)).

Nach den Beobachtungen von BUTLER (39) führt eine Therapie mit Amphotericin B bei 80% der behandelten Patienten zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Sie entwickelt sich meistens in der 2. und 3. Behandlungswoche und wird nach Angaben von ANDRIOLE (26) durch eine Erhöhung der Retentionswerte und verminderte Clearancewerte deutlich. Die Nierenschäden sind nach seiner Ansicht reversibel, wenn Reststickstoff-Konzen-

trationen von 40 - 50 mg% nicht überschritten werden. Bei Nachuntersuchungen stellte er dennoch bei 85% der mit Amphotericin B behandelten Patienten noch nach 2 Jahren Serumkreatininwerte fest, die deutlich höher waren als die Werte vor Behandlungsbeginn. Die Erhöhung stand in direkter Beziehung zu der applizierten Gesamtdosis von Amphotericin B. Im Tierexperiment fand dieser Autor bei Hunden einen verminderten Nieren-Plasma-Strom, dessen Ursache eine ausgeprägte Vasokonstriktion, besonders der afferenten Arteriolen ist. Sekundär verminderte sich die glomeruläre Filtrationsrate und der tubuläre Transport von PAH.
Morphologisch fand HILL (39) bei jedem behandelten Patienten Veränderungen der Nierentubuli, meist Nekrosen und Verkalkungen in den Tubuli contorti.
Therapeutisch leichter zu beeinflussen ist die Hypokaliämie, deren Ursache hauptsächlich in der Nierenschädigung liegt (ANDRIOLE (2b)). Die normochrome, normocytäre Anämie soll durch eine Knochenmarksdepression hervorgerufen werden. Es tritt keine Retikulozytose auf.
Die Nebenwirkungen bei der intratekalen Injektion sind Schmerzen im Rücken und in den Beinen, Kopfschmerzen, kurzzeitige Paresen, Parästhesien, Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen treten jedoch nach UTZ (39) nur bei 15% aller Injektionen auf.
Lokal können die intravenösen Injektionen zu Thrombophlebitiden führen.

D. 5-FLUOROCYTOSIN (5-FC, Ro-2-9915)

(Zusammenfassende Literatur bei SCHOLER (34) und UTZ (40b)).
5-Fluorocytosin wurde schon 1957 bei der Erforschung neuer Cytostatika synthetisiert. Im Gegensatz zu 5-Fluorouracil zeigte 5-FC jedoch keinen tumorhemmenden oder leukopenischen Effekt. Seine Wirksamkeit gegen einige Pilzarten wurde erst einige Jahre später entdeckt. 5-FC ist eine geschmacklose, weiße, kristalline Substanz mit einem Molekulargewicht von 129, 1 und folgender Strukturformel:



Die Substanz ist gut wasserlöslich.

Das antimykotische Wirkungsspektrum ist, vergleicht man es mit dem Wirkungsspektrum von Amphotericin B, begrenzt. In vitro ist 5-FC gegenüber Hefen, darunter Candida albicans und Cryptococcus neoformans, Aspergillen, Torulopsis galbrata und Dematiaceen fungistatisch wirksam. In der Klinik erwies es sich als wertvolles, oral applizierbares Therapeutikum bei schweren Cryptococcen und Candida-Infektionen. Günstige Ergebnisse konnten sogar bei Candidaendocarditiden und Cryptococcus-meningitiden erzielt werden (FASS und PERKINS (11)). Die fungistatische Wirksamkeit beruht wahrscheinlich auf einem Einbau der Substanz in die RNS der Pilze, wobei 5-FC auf der Nucleosidstufe zu 5-Fluorouridin desaminiert wird. Daraus resultiert eine Unterdrückung der Zellteilung.

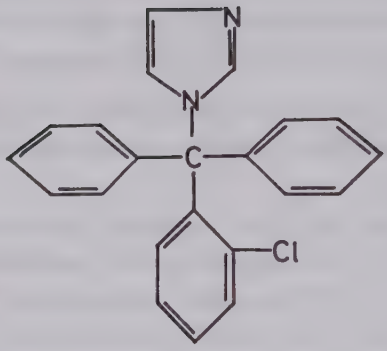
Zur Pharmakokinetik sind bisher nur wenige Daten bekannt. Nach oraler Applikation erreicht man ausreichend hohe und lang anhaltende Serumspiegel. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Menschen nach den Untersuchungen von KOECHLIN et al. (18) 4 - 8 Stunden. Im Organismus wird 5-FC nicht metabolisiert; die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. KAMINSKY et al. (16) beobachteten in den ersten 24 Stunden eine Ausscheidung von 70% der applizierten Gesamtdosis mit dem Urin. Die Liquorgängigkeit des Präparates wird als gut bezeichnet. Die Liquorspiegel betragen etwa die Hälfte der Serumspiegel. Eine intrathekale Anwendungsform wird vorbereitet.

Für die Klinik ist die geringe Toxizität des Medikamentes ein großer Vorteil gegenüber Amphotericin B. Gelegentlich beobachtete Nebenwirkungen sind: gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen. Bei ungefähr 10% der Patienten können geringe reversible Transaminasenerhöhungen auftreten; gelegentlich werden leichte Leukopenien beobachtet.

Die therapeutische Anwendung muß bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau überwacht werden, da bei ihnen die Gefahr der Kumulation besteht.
Als Tagesdosis werden bei oraler Applikation 150-200 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Die Behandlungsdauer sollte besonders bei Cryptococcus-Infektionen 10 - 12 Wochen nicht unterschreiten, da nach UTZ (40b) bei 1 von 20 dieser Erkrankungen die Gefahr einer Resistenzentwicklung besteht. Weit ungünstigere Ergebnisse veröffentlichte dieser Autor über Candida-Mykosen. Hier fand er bei 50% aller Infektionen eine rasche Resistenzentwicklung, die von der Dosierung wahrscheinlich unabhängig ist.

E. CLOTRIMAZOL (BAY b 5097)

(Zusammenfassende Literatur bei PLEMPEL et al. (27)). Clotrimazol wurde 1967 von BÜCHEL und REGEL in den Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer AG synthetisiert. Die Substanz ist ein Tritylimidazolderivat (bis-phenyl-C2-Chlorphenyl-1-imidazolmethan) mit folgender Strukturformel:



Die geschmacklose weiße Substanz ist in Wasser nur gering löslich, gut löslich dagegen in organischen Lösungsmitteln wie Aceton, Chlorophorm, Essigester und Dimethylformamid. Sie reagiert schwach basisch. Clotrimazol hat sich in der Klinik als ein wirkungsvolles, oral applizierbares Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum erwiesen (SCHWACKE (35), LOEW et al. (20), MARGET und ADAM (23a u. b), OBERSTE-LEHN et al. (25), BLYTON (5), UEDA et al. (38), HUFNAGEL (15), MALCHOW et al. (22)). Das antimykotische Wirkungsspektrum umfaßt nach PLEMPEL et al. (27)

1. Dermatophyten
2. Sproßpilze und Chromomyceten
3. Aspergillus-Arten und Schimmelpilze
4. Nocardien
5. Madurella-Arten.

PLEMPEL gibt die Empfindlichkeitsgrenze pathogener Pilze in vivo mit 4 - 6 (-8) mcg/ml an.

Tab. 1: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von BAY b 5097 bei Pilzen. PLEMPEL et al. in Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1357

Pilzspezies	Anzahl der gepr. Stämme	MHK in mcg/ml				
		<1	1	4	10	20
Trichophyton-Arten	40	7	23	2	-	-
Epidermophyton floccosum	3	3	-	-	-	-
Microsporon-Arten	12	4	8	-	-	-
Aspergillus-Arten	6	-	6	-	-	-
Penicillium commune	1	-	1	-	-	-
Mucor mucedo	3	-	-	3	-	-
Cladosporium carrioni	1	-	1	-	-	-
Madurella-Arten	3	-	-	-	1	2
Candida albicans	72	4	61	7	-	-
Candida tropicalis	7	-	6	1	-	-
andere Candida-Arten	10	2	7	1	-	-
Histoplasma capsulatum	4	-	4	-	-	-
Cryptococcus neoformans	3	-	2	2	-	-
Coccidioides immitis	7	-	7	-	-	-
Paracoccidioides brasiliensis	1	-	1	-	-	-
Sporotrichum Schenckii	2	-	2	-	-	-
Chromomyceten (Allerscheria und Phialophora)	10	-	6	4	-	-
Nocardia-Arten	4	-	-	3	1	-

Clotrimazol wirkt im therapeutisch erreichbaren Konzentrationsbereich fungistatisch. Es sind nur wenige Primärresistenzen bekannt. Therapeutisch wirksame Blutspiegel erreicht man ausschließlich nach oraler Applikation des Medikamentes. Mäuse und Meerschweinchen resorbieren etwa 30 - 50% der Gesamtdosis, die Resorption erfolgt bei diesen Tieren in Magen und Duodenum.

Nach PLEMPEL (27) und MARGET (23b) verläuft die Resorption beim Menschen protrahiert in den ersten 5 - 7 Stunden, die Substanz wird rasch in der Leber metabolisiert. Im Serum findet man neben der aktiven Substanz im Verhältnis 1 : 1 inaktive Metaboliten, während beim Tier dieses Verhältnis 1 : 0, 1 beträgt. Die Eliminationshalbwertszeit der aktiven Substanz schätzt PLEMPEL bei Ratten und Mäusen auf 3 - 5 Stunden. Für den Menschen liegen in der Literatur bisher noch keine Ergebnisse vor.

Nach den Angaben von PLEMPEL et al. (27), MARGET et al. (23b), LOEW et al. (20) und OBERSTE-LEHN et al. (25) werden im Urin bei Menschen und Tieren nur inaktive Metaboliten ausgeschieden. Die Ausscheidungsquote beträgt bis zu 10% in 48 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt wahrscheinlich größtenteils durch die Faeces und Körpersekrete (MARGET). Die Liquorgängigkeit von Clotrimazol wird noch geprüft.
Zur Behandlung von Systemmykosen wird von der Firma Bayer für Erwachsene eine Tagesdosis von 3 x 20 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Mit dieser Dosierung werden therapeutisch wirksame Blutspiegel von 1-3 mcg/ml Serum erreicht. Die empfohlene Tagesdosis für Kinder beträgt 60-150 mg/kg Körpergewicht. Mögliche Nebenwirkungen sind bei oraler Gabe: gastrointestinale Störungen, Pollakisurie, Dysurie, leichte Müdigkeit und Unkonzentriertheit. Bei einigen Patienten war ein reversibler Anstieg der Leberenzymwerte zu beobachten.
Als Kontraindikationen gelten bisher Schwangerschaft, schwere dekompensierte Lebererkrankung und Urämie.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

An der Studie beteiligten sich freiwillig 6 gesunde Normalpersonen, 14 Patienten mit einer meist bioptisch gesicherten Lebercirrhose verschiedener Genese und unterschiedlichen Schweregrades, 12 Patienten mit abklingender Virushepatitis, 4 Patienten mit Verschlußikterus, 9 Patienten mit Zustand nach Magenresektion (Billroth I und II) und 9 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Alle Patienten wurden über die geplante Studie eingehend aufgeklärt. Die Probanden erhielten nüchtern 3 Tabletten Clotrimazol zu je 500 mg, die venösen Blutentnahmen erfolgten 1, 2, 4, 8 und 12 Stunden nach der Applikation. Bei einem Teil der Patienten wurde zusätzlich der Urinspiegel über einen Zeitraum von 0-12 Stunden nach der Applikation bestimmt. Serum und Urin wurden zur Vermeidung von Aktivitätsverlusten entweder unmittelbar aufgearbeitet oder, soweit dies nicht möglich war, tiefgefroren.

Die Bestimmung der mikrobiologisch aktiven Substanzen in Serum und Urin erfolgte nach einer von PLEMPEL ausgearbeiteten Methode im Agardiffusionstest.

Als Testkeim diente ein von R. HOLT (Queen Mary's Hospital, Carshalton, England) isolierter Stamm von Candida pseudotropicalis Carshalton, als Nährmedium ein Agar aus 50% Randall-Medium Nr. 12 und 50% Candida-Medium, der als fertiger Nährboden folgende Zusammensetzung aufweist:

Pro Liter Aqua dest.:

5,0 g	Pepton (Difco)
2,5 g	Yeast Extract (Difco)
5,0 g	NaCl
5,0 g	Glucose
20,0 g	Difco-Agar
16,0 g	Candida-Medium (Oxoid)
1,0 g	Beef Extract

Das Nährmedium wurde im Autoklaven bei einer Temperatur von 110° C 40 Minuten lang sterilisiert, anschließend sofort verarbeitet oder im Kühlschrank bei +4° C aufbewahrt, Zur Herstellung der Kulturplatten mußte der Agar erneut im Autoklaven verflüssigt, danach im Wasserbad auf etwa 50° C abgekühlt werden, bei dieser Temperatur konnte die Keimsuspension ohne Schädigung des Teststammes zugegeben werden.

Der Testkeim Candida pseudotropicalis wurde in 10 ml Saboraud liquid Medium (Oxoid) bei 32° C 12 Stunden lang vorbebrütet. Nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte im Schüttelapparat die Trennung der Kolonien in Einzelzellen, die in der Neubauerzählkammer ausgezählt wurden. Die Suspension wurde entsprechend weiterverdünnt auf die endgültige Keimzahl von 5×10^5 Keimen/ml.
200 ml Agar wurden mit 20 ml Keimsuspension versetzt und in Portionen von je 20 ml in eine Petrischale von 8 cm Durchmesser gegeben. Die Schichtdicke des Agars betrug dann etwa 4 mm. Nach dem Erkalten wurde in die Mitte jeder Petrischale ein Testloch von 11 mm Durchmesser eingestanzt.
Das Serum wurde zur Konzentrationsbestimmung von Clotrimazol im Verhältnis 1:1 mit 1/15 molarem Phosphatpuffer pH 7,6 nach Soerensen verdünnt und 0,2 ml in ein Testloch pipettiert. Nach 24 Stunden Vordiffusion im Kühlschrank bei 4° C erfolgte die Bebrütung der Petrischalenkulturen über 48 Stunden bei 32° C, die Ausmessung der Hemmhöfe nach 24 und 48 Stunden. Zur Kontrolle der Versuchsbedingungen wurde bei jeder Versuchsreihe ein Standardwert mitbestimmt. Der Urin wurde in der gleichen Menge unverdünnt einpipettiert.

III. ERGEBNISSE

A) EICHKURVEN

1. Serumeichkurve

Drei Verdünnungsreihen von Clotrimazol mit gepooltem Humanserum ergaben folgende Eichkurve:

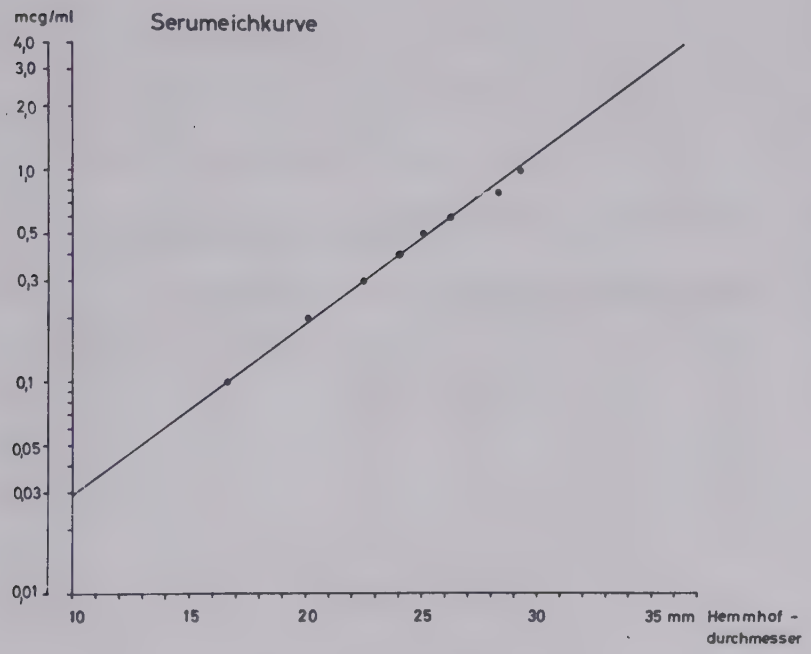


Abb. 1

2. Urineichkurve

Die Urineichkurve wurde als Ergebnis von Verdünnungsreihen von Clotrimazol mit 0, 1 molarem Phosphatpuffer pH 6, 5 erstellt

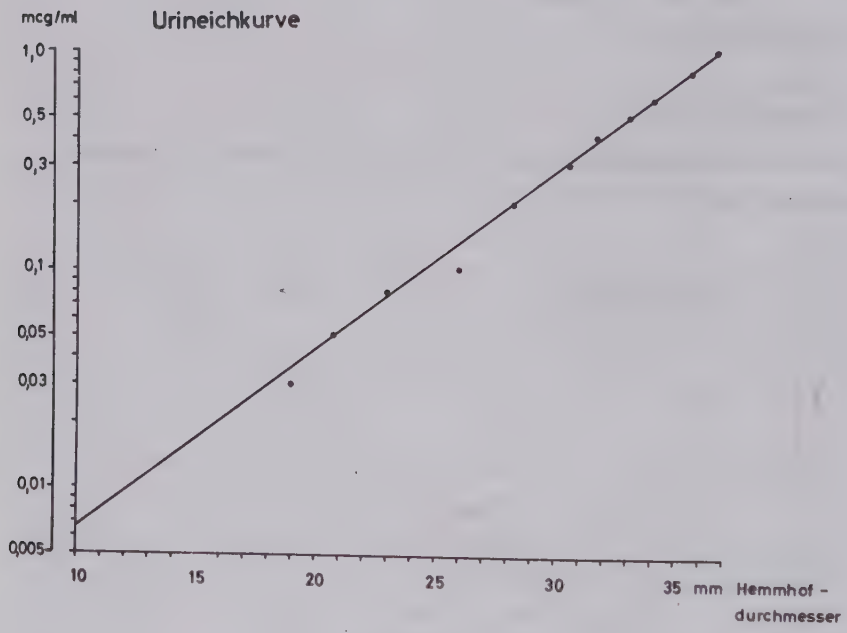


Abb. 2

B) SERUMSPIEGEL VON CLOTRIMAZOL

1. Gesunde Probanden

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 1500 mg Clotrimazol, nüchtern eingenommen, stiegen die Serumspiegel bei gesunden Probanden langsam an und erreichten im Mittel nach 4 Stunden die maximalen Werte. Die Resorptions- und die Eliminationsgeschwindigkeit variierte stark, ebenso differierten die Serumspiegel erheblich in ihrer Höhe, selbst bei Probanden mit gleichem Körpergewicht. Diese individuellen Differenzen wurden besonders deutlich, wenn man die Serumspiegel derselben gesunden Versuchspersonen verglich (Tab. 2: T.U.(1)+(2)), die bei den gleichen Versuchsbedingungen im Abstand von mehr als einem Monat bestimmt wurden. Durch das lange Zeitintervall war jeder Einfluß einer Enzyminduktion durch die erste Applikation ausgeschlossen. Wurde die gleiche Dosis Clotrimazol in drei Einzeldosen von je 500 mg in stündlichem Abstand gegeben, so erreichten die Spiegel die doppelte Höhe, die Resorption und die Elimination verliefen erwartungsgemäß verzögert (Tab. 3 und Abb. 4).

Tab. 2: Serumspiegel von 6 gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
L.C.	25	0,65	1,05	1,35	0,31	0,10
H.I.	25	0,015	0,31	1,15	1,5	0,31
T.S.	25	0,49	0,60	0,11	0,015	0
T.U. (1)	25	0,015	0,74	0,88	0,255	-
T.U. (2)	25	0	0,015	0,13	0,062	0,015
M.HP.	20	0,105	0,21	0,015	0	0
M.A.	20	0,05	1,15	1,85	1,05	0,34
Mittelwerte	27,7	0,19	0,582	0,783	0,455	0,109

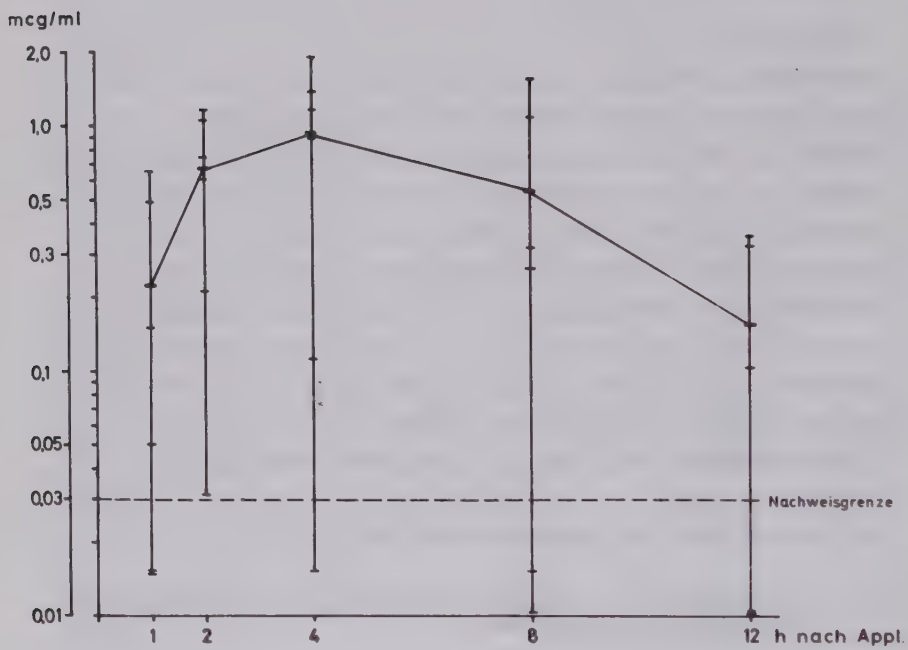


Abb. 3: Serumspiegelverlauf bei 6 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol (in mcg/ml).

(Die untere Nachweisgrenze lag im Serum bei 0,03 mcg/ml. Aus Gründen der Wahrscheinlichkeit wurden die, den meßbaren Serumspiegeln unmittelbar vorangehenden oder folgenden Werte, in einer Höhe von 0,015 mcg/ml entsprechend der Hälfte der nachweisbaren Dosis angenommen.)

Tab. 3: Serumspiegel nach Applikation von 1500 mg Clotrimazol in Einzeldosen zu je 500 mg in stündlichem Abstand

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach							
	mg/kg KG	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
T.U.	25	0	0,015	0,21	0,34	1,85	1,4	1,05	0,8
M.HP.	20	0	0	0,015	0,11	0,25	0,12	0,075	0,04
Mittel-werte	22,5	0	0,0075	0,1125	0,225	1,05	0,76	0,562	0,42

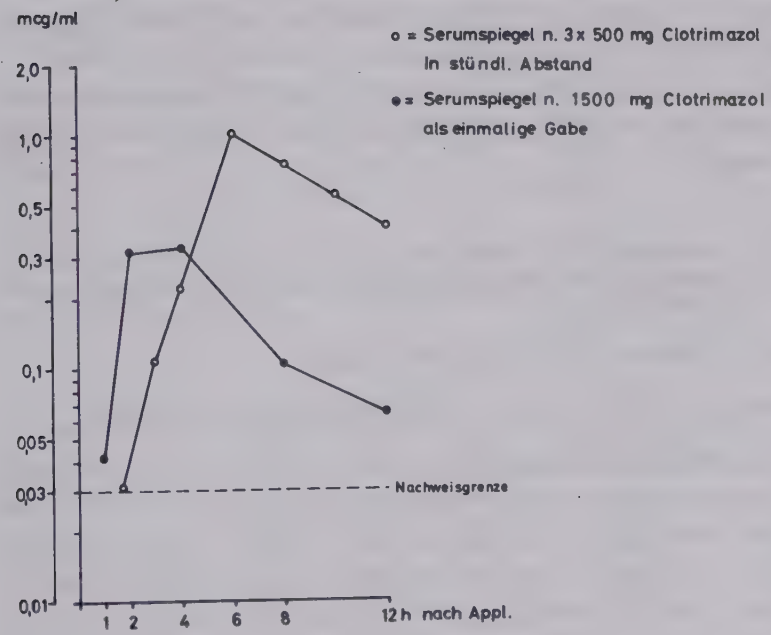


Abb. 4: Durchschnittliche Serumspiegel bei 2 gesunden Versuchspersonen nach 3 x 500 mg Clotrimazol in stündl. Abstand bzw. einmaliger Gabe von 1500 mg.

2. Patienten mit Lebercirrhose

Bei Patienten mit Lebercirrhose zeigte sich im Gegensatz zu den gesunden Vergleichspersonen eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der Serumspiegel und dem Körpergewicht der einzelnen Probanden (siehe Abb. 6). Trotz dieser Zusammenhänge fiel auch hier die unterschiedliche Resorption des Präparates bei den einzelnen Patienten auf. Während einige der Normalpersonen erst nach vier Stunden einen meßbaren Serumspiegel aufwiesen, hatten diese Patienten alle bereits nach einer Stunde eine nachweisbare Konzentration von Clomatrizol im Serum. Bei der Mehrzahl der Patienten lag hier das Maximum der Serumspiegel schon bei 2 Stunden. Wie die Resorptionsgeschwindigkeiten waren auch die Eliminationsgeschwindigkeiten individuell außerordentlich verschieden. (Um den Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Höhe der Serumspiegel deutlich zu machen, wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt, die jeweils eine ähnliche Dosierung in Bezug auf ihr Körpergewicht erhalten hatten.

Tab. 4: Serumspiegel von 14 Patienten mit einer Lebercirrhose nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol, aufgeteilt in 3 Gewichtsklassen

Gruppe 1: Dosierung ca. 24 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
W.M.	28,0	0,60	0,50	0,38	0,255	0,05
B.W.	24,5	0,076	0,45	0,255	-	-
Sch.O.	23,5	0,60	1,50	2,60	0,65	0,60
Z.W.	23,0	1,05	1,05	2,5	0,84	0,45
K.M.	23,0	1,4	1,4	0,55	0,23	0,12
W.E.	22,5	0,34	2,7	1,7	0,45	0,26
Mittelwerte	24,08	0,677	1,26	1,331	0,485	0,296

Gruppe 2: Dosierung ca. 20 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
I.E.	19,5	0,195	0,178	0,16	0,015	0
H.R.	20	0,28	0,34	0,175	0,096	0,015
St.E.	20	-	1,05	0,96	0,46	0,22
K.H.	20	0,255	0,50	0,42	0,10	0,015
Sch.N.	20	0,10	0,40	0,35	0,78	0,062
Mittel-werte	19,9	0,207	0,401	0,401	0,27	0,062

Gruppe 3: Dosierung ca. 17,5 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
D.S.	18,5	0,255	0,145	0,062	0,015	0
Sch.A.	18,5	0,38	0,60	0,30	0,12	0,075
M.M.	15,5	0,175	0,222	0,146	0,015	0
Mittel-werte	17,5	0,27	0,322	0,169	0,05	0,025
Durchschnittliche Dosierung und Serumspiegel aller Patienten mit Leber-cirrhose (siehe Abb. 5)	21,2	0,44	0,76	0,74	0,3	0,17

Bei einer Patientin mit fortgeschrittener Lebercirrhose und portaler Hypertonie konnten die Serumspiegel vor und nach dem Anlegen eines spleno-renalen Shuntes bestimmt werden. Vor der Operation lag das Spiegelmaximum bereits nach einer Stunde, nach der Operation stieg der Serumspiegel langsamer an und erreicht den maximalen Wert erst nach 4 Stunden. Die abfallenden Kurvenschenkel verhielten sich gleich (siehe Abb. 7). (Pat. K.M. ♀, 50 J)

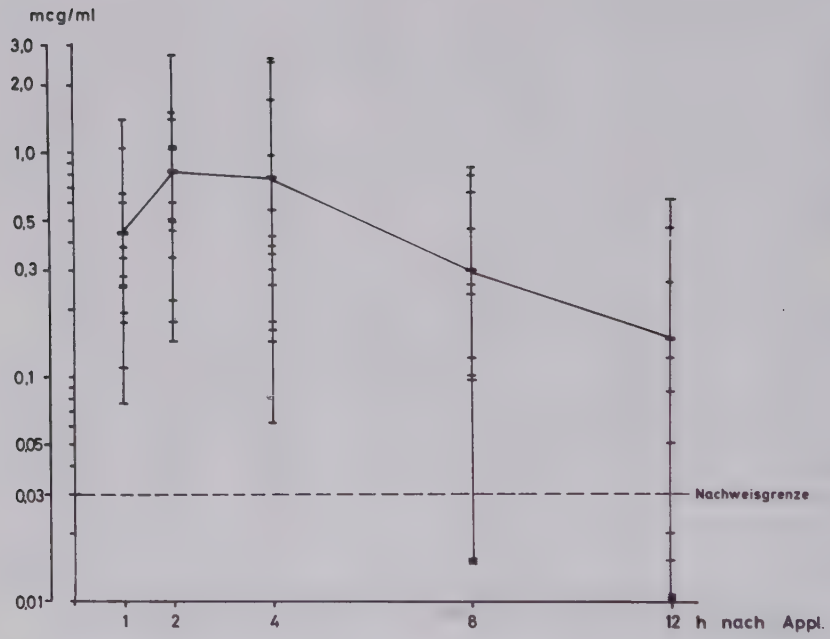


Abb. 5: Serumspiegelverlauf bei 14 Patienten mit Lebercirrhose nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol (in mcg/ml).

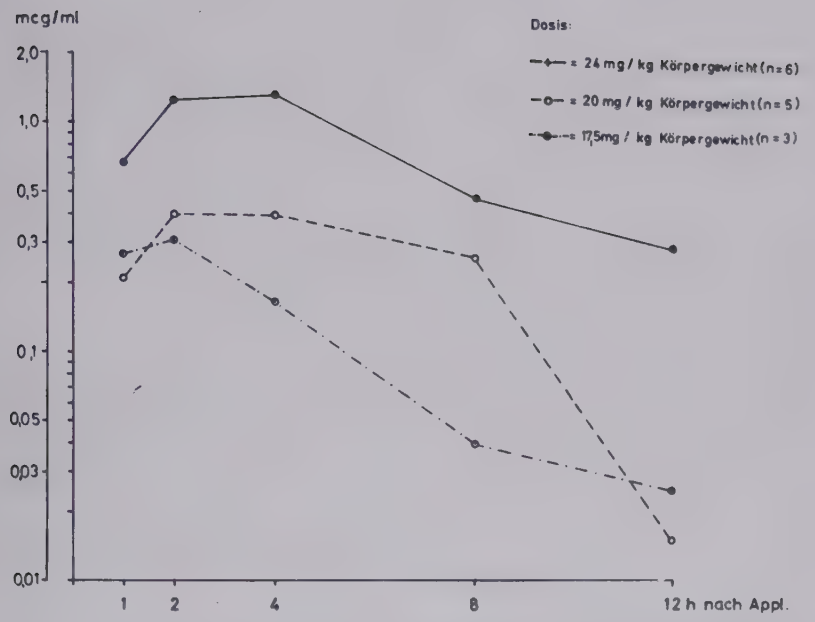


Abb. 6: Serumspiegelverlauf von 14 Patienten mit Lebercirrhose nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol (in mcg/ml), aufgeteilt in drei Gewichtsklassen.

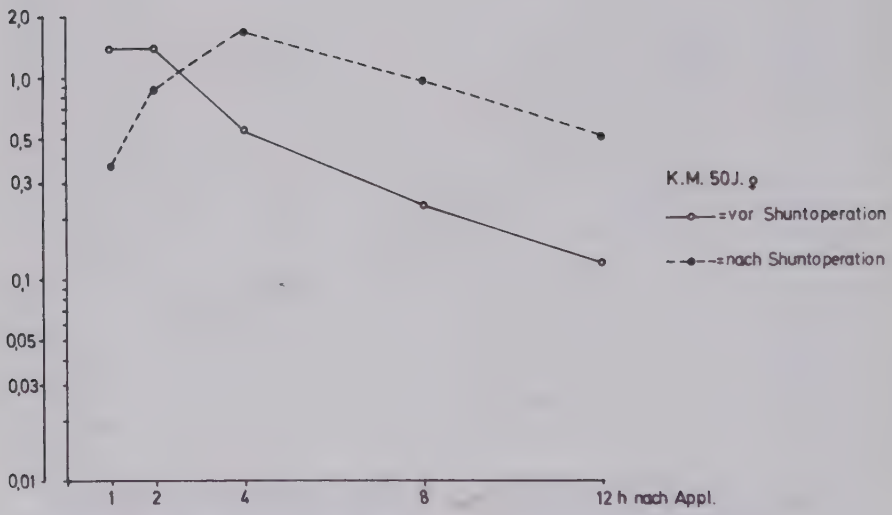


Abb. 7: Verlauf der Clotrimazolserumspiegel nach einmaliger Gabe von 1500 mg bei einer 50jährigen Patientin mit Lebercirrhose (65 kg Körpergewicht) vor und nach Anlage eines spleno-renalen Shunts.

3. Patienten mit Virushepatitis

Die Serumspiegelbestimmung von Clotrimazol erfolgte bei 12 Patienten mit abklingender Virushepatitis. Wie bei den Normalpersonen und den Patienten mit Lebercirrhose zeigten sich bei dieser Gruppe große individuelle Differenzen in der Höhe der Serumspiegel, die hier im Gegensatz zu der letztgenannten Gruppe nicht durch die unterschiedlichen Körpergewichte der Patienten zu erklären waren. So fand sich bei dieser Gruppe keine Korrelation zwischen Spiegelhöhe und Körpergewicht.
Der maximale Serumspiegel der Gruppe mit höherem Körpergewicht lag im Durchschnitt mit 0,74 mcg/ml in gleicher Höhe wie der Maximalwert der Gruppe mit niedrigerem Körpergewicht. Dieser betrug 0,73 mcg/ml. Die Spiegelmaxima lagen verstreut von 1 bis 12 Stunden, doch dominierten die Maxima nach 2 Stunden (n=6). Diese Ergebnisse entsprachen weitgehend den Befunden bei den Patienten mit Lebercirrhose. Auffällig war, daß 2 Patienten trotz sicherer Einnahme des Medikamentes keine nachweisbaren Serumspiegel aufwiesen.

Tab. 5: Serumspiegel von 12 Patienten mit Virushepatitis nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol, aufgeteilt in 2 Gewichtsklassen

Gruppe 1: Dosierung ca. 27,25 mg:kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
B.E.	30	0,082	0,34	0,40	0,78	0,21
F.G.	28,5	0,083	0,80	2,75	1,15	0,28
A.H.	26	0,12	0,21	0,11	0,015	0
H.H.	25,5	0	0	0,015	0,135	0,16
M.M.	25,	0,30	1,65	1,10	0,21	0,061
Z.E.	28,5	0		0	0	0
Mittelwerte	27,25	0,098	0,5	0,73	0,38	0,12

Gruppe 2: Dosierung ca. 19,8 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
B.G.	22	0,45	1,70	0,50	0,38	0,015
T.I.	22,5	0,19	0,25	0,19	0,015	0
V.O.	21	0,12	1,15	0,21	0,015	0
Sch.E.	18,5	0,44	1,05	0,94	0,38	0,38
K.C.	18	0,54	0,28	0,015	0	0
B.O.	17	0	0	0	0	0
Mittelwerte	19,8	0,29	0,74	0,31	0,13	0,066
Durchschnittliche Dosierung und Serumspiegel aller Patienten mit Virushepatitis (siehe Abb. 8)						
	23,5	0,194	0,62	0,52	0,255	0,093

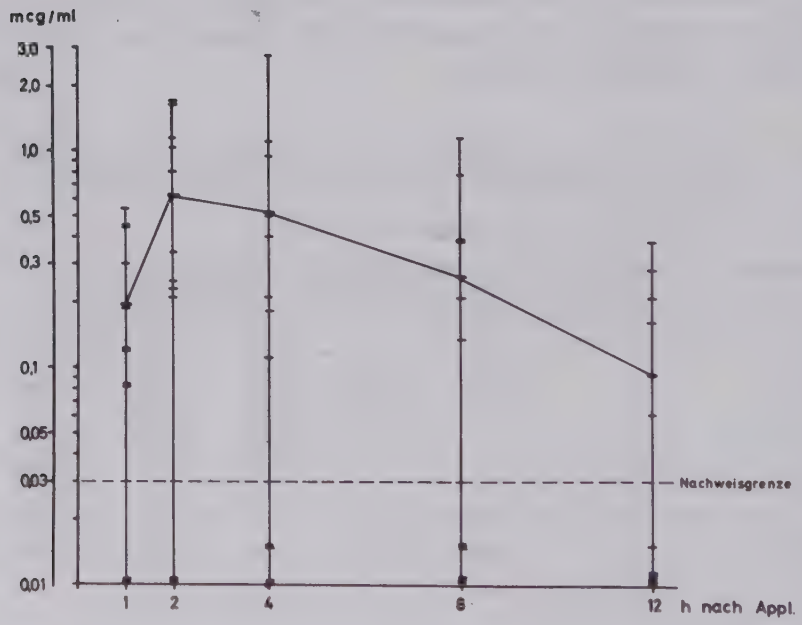


Abb. 8: Serumspiegelverlauf bei 12 Patienten mit abklingender Virushepatitis nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol (in mcg/ml).

4. Patienten mit Verschlußikterus

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 4 Patienten. Drei Patienten hatten eine intrahepatische Cholestase, eine Patientin eine Echinokokkusrezidiv mit Pfortaderstauung (K.A.). Bei den 3 Patientinnen mit intrahepatischer Cholestase fielen hohe Maximalwerte auf, sonst waren die Spiegelverläufe den Spiegeln der Cirrhosepatienten ähnlich. Eindeutige Aussagen sind bei der geringen Anzahl von Patienten nicht möglich.

Tab. 6: Serumspiegel von 4 Patienten mit Verschlußikterus nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
B.M.	35	0	0,015	1,8	0,96	0,255
S.M.	30	1,8	1,25	0,37	0,28	0,23
Sch.S.	18,5	0,58	1,04	1,65	1,1	0,94
K.A.	32	0,076	0,66	0,255	0,04	0,015
Mittelwerte	28,8	0,61	0,74	1,02	0,5	0,38

5. Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Spiegelverläufe der 9 Patienten mit chronisch renaler Insuffizienz entsprachen den Spiegeln der Normalpersonen. Auch bei dieser Gruppe wurde eine direkte Beziehung zwischen Spiegelmaximum und Körpergewicht deutlich. Verglich man jedoch die Einzelwerte, so war diese Beziehung nicht so ausgeprägt wie bei den Patienten mit Lebercirrhose. Die Spiegelmaxima lagen auch hier sehr verstreut von 1 bis 12 Stunden. Die Verteilung der Maximalwerte glich jedoch eher der der Normalpersonen (Tab. 7, Abb. 9).

Tab. 7: Serumspiegel von 9 Patienten mit Niereninsuffizienz nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol, aufgeteilt in 2 Gewichtsklassen

Gruppe 1: Dosierung ca. 24, 25 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
W.F.	25	0, 015	0, 24	2, 05	0, 5	0, 212
J.W.	25	0, 1	1, 35	2, 2	0, 44	0, 13
G.A.	25	0, 015	0, 045	0, 068	0, 11	0, 12
B.M.	22	0, 015	0, 175	0, 175	0, 015	0
Mittelwerte	24, 25	0, 036	0, 48	1, 12	0, 26	0, 12

Gruppe 2: Dosierung ca. 19, 2 mg/kg Körpergewicht

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
D.M.	20	0, 082	1, 25	0, 94	0, 37	0, 16
M.K.	19	0	0, 015	0, 12	0, 075	0
Sch.E.	20	0, 9	0, 5	0, 64	0, 145	0, 098
W.F.	19, 5	0, 015	0, 1	0, 16	0, 21	0, 062
H.H.	17, 5	1, 4	0, 175	0, 015	0	0
Mittelwerte	19, 2	0, 48	0, 408	0, 37	0, 16	0, 05
Durchschnittliche Dosierung und Serumspiegel aller Patienten mit Niereninsuffizienz						
	21, 4	0, 26	0, 45	0, 75	0, 21	0, 09

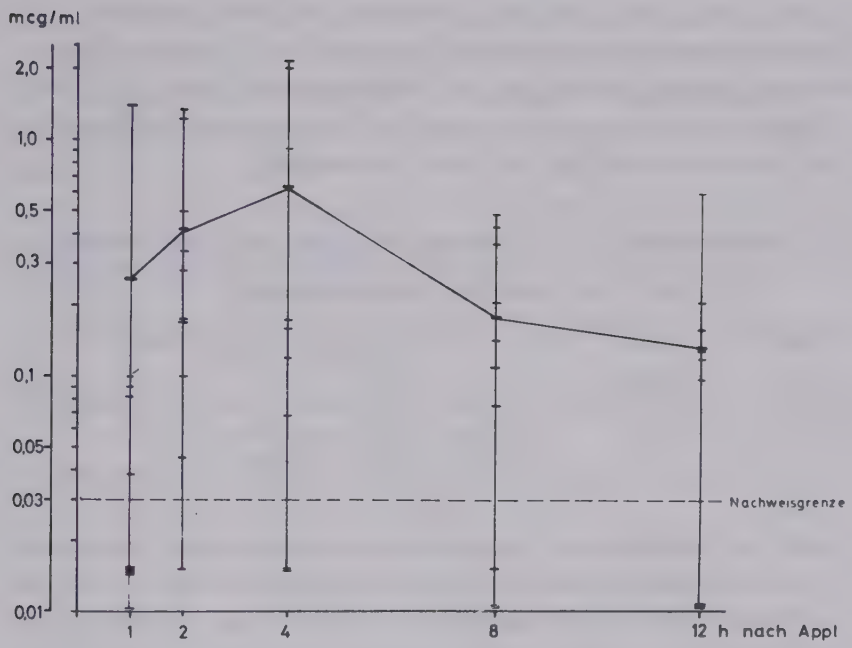


Abb. 9: Serumspiegelverlauf bei 9 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol (in mcg/ml).

6. Patienten mit Zustand nach Magenresektion (nach Billroth I oder II)

Die Bestimmung der Clotrimazolserumspiegel bei dieser Gruppe erbrachte die auffälligsten Ergebnisse, denn nur 2 von 9 Patienten wiesen eine bestimmbare Konzentration des Medikamentes im Serum auf. Doch auch diese Spiegel lagen deutlich unter den Werten der anderen Gruppen. Über den Spiegelverlauf läßt sich nicht viel aussagen.

Tab. 9: Serumspiegel von 2 Patienten mit Zustand nach Magenresektion nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol. Bei den übrigen 7 Patienten waren keine Serumspiegel meßbar.

Proband	Dosis	Serumspiegel in mcg/ml nach				
	mg/kg KG	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
Sch.H.	23	0,015	0,091	0,057	0,015	0
B.K.	25	0,038	0,28	0,015	0	0

Es fand sich kein durch die Operationsmethode bedingter Unterschied, der Patient Sch.H. wurde nach Billroth I reseziert, der Patient B.K. hat eine 2/3 Resektion, die Art der Anastomose ist nicht bekannt. Von den übrigen 7 Patienten hatten 4 einen B II-Magen, in 3 Fällen eine Resektion nach B I. Eine Substitution mit Enzynorm erbrachte bei einem Patienten keine Resorptionsverbesserung, ebensowenig die Verdoppelung der Dosis. Auch der Serumspiegel eines weiteren Patienten (N. KH.), der am Tage nach einer akuten Alkoholintoxikation mit Gastritis bestimmt wurde, war deutlich erniedrigt.

Dosis	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
20 mg/kg KG	0	0,015	0,28	0,015	0

Eine Magensekretionsanalyse ergab bei diesem Patienten einige Tage nach der Intoxikation eine Hyposekretion bei Subacidität und Hypochlorhydrie.

7. Serumhalbwertszeiten und deren Vergleich mit klinischen Parametern

Der durchschnittliche Verlauf der Serumspiegel entsprach bei Patienten und Normalpersonen einer Bateman-Funktion (siehe Abb. 10). Eine exakte Bestimmung der Serumhalbwertszeit war wegen der geringen Anzahl von Meßpunkten im abfallenden Schenkel der Serumspiegelkurven nicht möglich, außerdem war in einigen Fällen die protrahierte Resorption des Medikamentes während des absteigenden Schenkels der durchschnittlichen Serumspiegelkurve noch nicht abgeschlossen. Die graphische Halbwertszeitbestimmung ergab, soweit bestimmbar, folgende Werte.

Normalpersonen: Halbwertszeiten von 2,0 bis 3,7 Stunden, durchschnittlich 2,8 Stunden.

Patienten mit Lebercirrhose: Halbwertszeiten von 2,0 bis 6,0 Stunden, durchschnittlich 4,0 Stunden.

Patienten mit abklingender Virushepatitis: 2,0 bis 3,0 Stunden, durchschnittlich 2,5 Stunden.

Patienten mit Verschlußikterus: Halbwertszeit der Patientin mit extrahep. Verschluß 2,0 Stunden, Patienten mit intrahep. Cholestase: eine Patientin hatte eine Halbwertszeit von 3,25 Stunden, die Halbwertszeiten der beiden anderen Patienten waren deutlich verlängert: 6,0 Stunden und > 6 Stunden.

Patienten mit Niereninsuffizienz: 2,0 bis 4,3 Stunden, durchschnittlich 2,75 Stunden.

Magenpatienten durchschnittlich 2,5 Stunden.

Bei keiner Patientengruppe war bei der Betrachtung der Einzelfälle eine eindeutige Korrelation zwischen Halbwertszeit und den in den Tabellen aufgeführten Parametern zu beobachten.

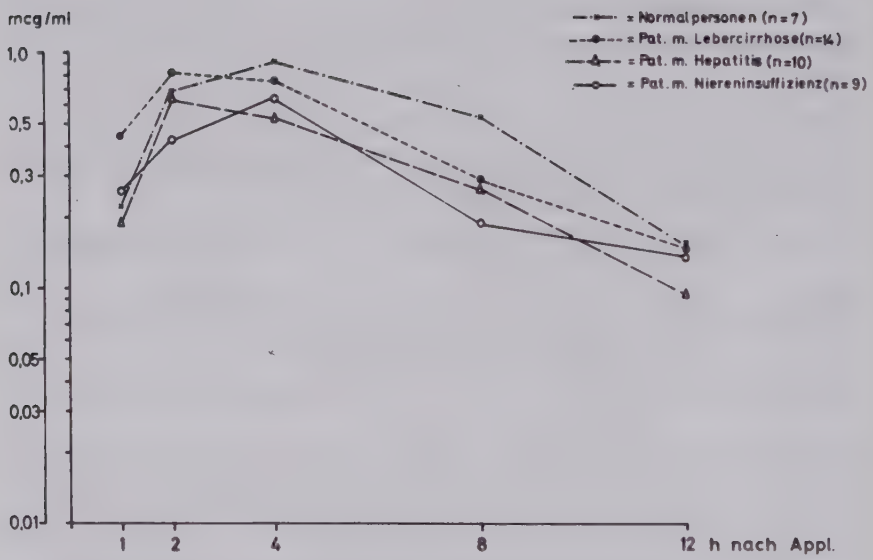


Abb. 10: Vergleich des Verlaufs der durchschnittlichen Serumspiegel von Clotrimazol bei Gesunden und bei Patienten mit gestörter Leber- und Nierenfunktion nach einmaliger Gabe von 1500 mg.

Tab. 10: Patienten mit Lebercirrhose

Prob.	Geschl.	Alter	(Biop. bzw. Lapr.)	GOT	GPT	GLDH	γ-GT	Alk. P'ASE	LDH	S-Bili-rubin	BST	Kreat.	Harnst.
W.M.	weibl.	61	geringr. Ci. Sternzellsider. schw. Verfettung	26	13	1,3	27	24	274	1,0	19	1,0	56
B.W.	männl.	67	mittel bis grobnod. Ci., Perihep., Pericholangitis, port. Stauung	13	4	0,1	104	40	121	1,1	24	0,9	14
Sch.O.	männl.	55	Postdytr. Ci., Herdförm. Verfettung	57	15	3,6	57	33	124	1,6	25	1,2	21
Z.W.	männl.	32	Leberepithelverfett. chron. Pericholangitis	21	637	3,5	191	38	185	2,3	9	0,6	8
K.M. (1)	weibl.	51	chron. akt. Hep., periport. u. intestitiell. Fibr. (vor Shunt-OP)	40	20	3,6	131	25	257	2,3	22	0,9	53
K.M. (2)			(nach Shunt-OP)	202	61	13,1	55	43	205	2,6		0,8	34
W.E.	weibl.	68	Periport. Fibr., großtr. fleckf. Leberepithelverfett.	8	5	0,1	27	17	167	1,3	22	1,3	59
J.E.	männl.	50	Postnekr. Ci.	11	7	0,1	19	53	109	1,3	13	0,9	42
H.R.	männl.	36	chron. akt. Hep., cirrh. Umbau	46	10	0,1	51	44	239	2,4	27	0,8	21

Tab. 10: (Fortsetzung)

Prob.	Geschl.	Alter	(Biop. bzw. Lapr.)	GOT	GPT	GLDH	γ-GT	Alk. P'ASE	LDH	S-Bili-rubin	BST	Kreat.	Harnst.
St.E.	männl.	46	Postdystr. Ci., Mallory Körper.	19	8	3,2	170	17	218	0,6	15	0,9	14
K.H.	männl.	32	geringgr. port. Ci., herdf. Verfettng., intrahep. Chol.	30	10	2,0	170	33	155	3,8	12	1,1	68
Sch.N.	männl.	64	typ. Ci., herdf. Verfettng.	10	6	1,8	73	19	135	0,7	6	1,0	25
D.S.	männl.	64	Ci., Rechtsherzinsuff.	30	108	18,7	63	18	253	0,6	5	1,3	70
Sch.A.	männl.	63	Scint.: Umbau wie Ci.	12	5	0,9	92	32	264	1,0	13	1,6	85
M.M.	männl.	52	mittelschw. herdf. Verfettng., Schwellng. von Kupffersch. Sternz.	7	3	2m1	255	40	169	0,6	29	1,0	25

Tab. 11: Patienten mit Verschlußikterus

Prob.	Geschl.	Alter	(Biop. bzw. Lapr.)	GOT	GPT	GLDH	γ-GT	Alk. P'ASE	LDH	S-Bili-rubin	BST	Kreat.	Harnst.
B.M.	weibl.	45	leichte intrahep. Chol., periport. Fibr., Schwellng. von Kupffersch. Sternz.	570	215	10,8	212	340	254	13,6	22	0,2	12
S.M.	weibl.	48	biliäre Ci., chron. Cholangitis	40	7	3,2	275	144	254	3,1	47	0,7	40
Sch.S.	weibl.	59	fortschw. chron. Hep., herdf. Cirrh.-umbau, intrahep. Chol.	60	23	1,5	70	171	340	3,0	43	0,7	23
K.A.	weibl.	38	Echinokokkus-Rezidiv, Pfortaderstau, Leber-teilresektion	17	64	5,4	212	120	282	22,3		2,4	32

Tab. 12: Patienten mit Virushepatitis

Prob.	Geschl.	Alter	(Biop. bzw. Lapr.)	GOT	GPT	GLDH	γ-GT	Alk. P'ASE	LDH	S-Bili-rubin	BST	Kreat.	Harnst.
B.E.	weibl.	24	V. a. Serumhep.	22	49	0,5	76	16	139	1,1	3	0,8	25
F.G.	weibl.	46	schw. subak. Virus-hep.	42	52	1,1	57	19	142	0,9	13	0,8	25
A.H.	männl.	37	schw. subak. Virus-hep., mittelschw. herdf. Verfettng.	510	205	3,0	138	90	341	31,2	6	0,8	16
H.H.	weibl.	40	mittelschw. subak. Virushep.	39	68	0,8	41	23	108	2,0	7	0,8	21
M.M.	weibl.	58	subak. geringf. fortschw. Virushep.	220	270	3,8	146	48	174	18,0	4	1,4	47
Z.E.	weibl.	37	schw. subak. Virus-hep.	42	52	1,1	57	19	142	0,9	13	0,8	25
B.G.	männl.	25	mittelschw. subak. bis subchron. Virus-hep.	13	31	0,8	51	19	109	2,2	3	0,6	28
T.I.	männl.	37	mittelschw. subak. Virushep.	14	15	0,7	57	17	117	0,8	6	0,8	23
V.O.	männl.	56	geringgr. chron. Hep., intrahep. Chol., herdf. Verfettng.	15	11	0,3	410	28	120	0,8	7	0,6	25
Sch.E.	männl.	37	schw. chron. aggr. Hep.	35	15	0,2	170	26	137	2,3		0,8	12
K.C.	weibl.	64	subak. Virushep., mäßige intrahep. Chol.	795	640	12,6	92	90	615	12,4	18	0,2	17
B.O.	männl.	64	Serumhep.	60	74	1,9	138	35	158	3,8		1,4	40

Tab. 13: Patienten mit Zustand nach Magenresektion

Prob.	Geschl.	Alter	Resektionsart u. Besonderheiten	GOT	GPT	GLDH	γ-GT	Alk. P'ASE	LDH	S-Bili-rubin	BST	Kreat.	Harnst.
D.C. (1)	männl.	39	B I, gen. Mykose	3	2			21	105	0,2		0,8	29
D.C. (2)				12	9	0,7		28	89	0,4		0,9	34
W.J.	männl.	72	B II, Lungenmykose	7	5	0,1	33	20	181	0,4	2	0,9	77
Sch.K.	männl.	38	B II, schw. Leber-epithelverfettng., Subst.: Enzynorm 2 x 1 / die	10	5	1,6	148	24	101	0,4	4	0,8	14
H.K.	männl.	79	B I	7	5			16	169	0,5		1,0	40
L.J.	männl.	62	B II	15	6			15	173	1,4		0,8	23
W.H.	männl.	41	B I, alkohol. Fett-leber	12	11	0,1	36	14	99	0,9		0,8	14
E.K.	männl.	68	B II, Leberzellkarz.	43	19	22		31	200	4,4		1,2	55
Sch.H.	männl.	42	B I, geringgr. fort-schr. Ci.	16	13	2,5	212	22	144	0,4	6	1,0	21
B.K.	männl.		2/3-Resektion, Pyelonephritis bdsts.	7	6			36	154	0,6		1,8	59
N.KH.	männl.	40	mittelschw. Leberepi-thelverfettng., akute Alkoholintoxikation	8	11	0,7	45	25	168	1,1	3	0,8	23

Tab. 14: Patienten mit Niereninsuffizienz

Prob.	Geschl.	Alter	Klin. ges. Diagnose i.V. Pyelogr.	GOT	GPT	Alk. A'ASE	S-Bili-rubin	Kreat.	Harnst.	UR-EW /24h	Endogene Kreat. Clearance	Urin Harnst./ 24h
W.F.	männl.	68	chron. Glomerulo-nephr., nephr. Syn-drom	5	3	15	0,3	2,3	74	6,5	37,5	15 370
J.W.	männl.	50	Glomerulo-nephr. Schrumpfniere	7	4	23	0,3	4,0	124	2,2	52	11 470
G.A.	weibl.	52	Kimmelstiel-Wilson	7	3	48	0,3	2,1	96	N.	53	19 800
B.M.	weibl.	37	chron. Pyelonephr., V.a. Nierenarterien-sten. li.	6	3	31	0,4	1,5	34	N.	44	12 400
D.H.	männl.	46	Glomerulonephr., akut. Nierenvers.	5	3	25	0,3	4,3	51	20,0		
M.K.	männl.	63	Diabet. Nephropath.	8	4	13	0,1	4,2	128	4,3	10,7	
Sch.E.	weibl.	53	chron. Pyelonephr., V.a. Schrumpfniere li.	6	2	24	1,6	1,3	72	N.	24	10 780
W.F.	männl.	57	Amyloidose, Nephr.--Syndrom	19	4	18	1,1	2,6	64	2,2	36	16 740
H.H.	männl.	45	Einzelniere li., V.a. chron. Pyelo-nephr.	7	7	35	0,2	6,8	141	3,5	10	7 420

C) URINSPIEGEL VON CLOTRIMAZOL

Es war nur bei einem Teil der Patienten möglich, über 12 Stunden den Urin zu sammeln. Die Urinkonzentrationen von mikrobiologisch aktiver Substanz waren bei allen Patienten außerordentlich gering. Keine Urinspiegel fanden sich erwartungsgemäß bei den Patienten mit Zustand nach Magenresektion.
Wegen der geringen Konzentrationen soll die Ausscheidung im 12 h-Urin in ‰ der Gesamtdosis angegeben werden. Aus diesem Grund erfolgt auch keine Aufteilung in Zeitabschnitte.

Im einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1) Normalperson: Urinspiegelbestimmungen wurden hier nicht vorgenommen.

2) Patienten mit Lebercirrhose:

Tab. 15

Proband	Sch.O.	Z.W.	K.MI.	Sch.N.	Sch.A.
max. Serumwert in mcg/ml	2,6	2,5	1,4	0,78	0,6
12 h-Urinkonzentration in ‰ der appl. Gesamtdosis	0,1	0,055	0,053	0,0013	0,05

W.M.	K.H.	D.S.	M.M.	J.E.
0,6	0,5	0,25	0,22	0,19
0,05	0,026	0,026	0,002	-

3) Patienten mit abklingender Virushepatitis

Tab. 16

Proband	V.O.	B.E.	T.I.	A.K.
max. Serumwert in mcg/ml	1,15	0,78	0,25	0,21
12 h-Urinkonzentration in ‰ der appl. Gesamtdosis	0,11	0,1	0,084	0,12

4) Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Tab. 17

Proband	J.W.	W.F.	D.H.	Sch.E.	W.F.	B.M.	G.A.
max. Serumwert in mcg:ml	2,2	2,05	1,25	0,9	0,21	0,175	0,068
12 h-Urinkonzentration in ‰ der appl. Gesamtdosis	0,19	0,53	0,17	0,1	0,014	0,064	0,003
Urin-Eiweißkonz. in g/24 h	2,2	2,2	20,0	neg.	2,2	neg.	neg.

Auch bei der Ausscheidung des Medikamentes zeigten sich bei allen Gruppen individuelle Differenzen, jedoch war die Höhe der Urinspiegel in etwa der Höhe der Serumspiegelmaxima proportional. Die Urinkonzentrationen der Patienten mit einer Niereninsuffizienz lagen zum Teil deutlich höher als die der anderen Gruppen. Eine eindeutige Korrelation zwischen der Clotrimazol-Konzentration im Urin und dem Grad der Proteinurie war jedoch nicht festzustellen.

Die Ausscheidung der aktiven Substanz begann bei den meisten Patienten bereits in den ersten 4 Stunden nach der Applikation und erreichte im allgemeinen nach 4-8 Stunden die Maximalwerte.

D. NEBENWIRKUNGEN NACH EINMALIGER ORALER GABE VON CLOTRIMAZOL

Zu den Nebenwirkungen äußerten sich einige Patienten spontan, die anderen nach genauerem Befragen. Durchweg keine Beschwerden hatten die magenresezierten Patienten, aber auch die beiden Hepatitispatienten, die keine Serumspiegel aufwiesen. Etwa 1/5 der Patienten der anderen Gruppen beklagten sich über die verschiedensten Nebenerscheinungen wie Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Polyurie, Pollakisurie (teilweise cystische Beschwerden), Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Schwindel.

IV. DISKUSSION

Da bisher nur wenige Daten zur Pharmakokinetik von Clotrimazol beim Menschen vorliegen, muß zum Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Angaben in der Literatur zum Teil auf tierexperimentelle Befunde zurückgegriffen werden.

Angaben über Serumspiegel von Clotrimazol finden sich bei PLEMPEL et al. (27), bei MARGET und ADAM (23a), bei UEDA et al. (38) sowie bei MALCHOW et al. (22). Ein Teil der Autoren benützte zur Spiegelbestimmung die chemische Methode, die neben der mikrobiologisch aktiven Substanz auch inaktive Metaboliten erfaßt und folglich höhere Werte ergibt. Nach den Angaben von PLEMPEL et al. ist das Verhältnis von mikrobiologisch aktiver Substanz zu den inaktiven Metaboliten beim Menschen 1 : 1. Demnach müßten die chemisch gemessenen Spiegel etwa doppelt so hoch liegen wie die mikrobiologisch bestimmten. Die Metabolitenkonzentrationen lagen bei OBERSTE-LEHN et al. (25) sogar noch höher. Vergleicht man die Serumspiegel unter diesem Aspekt, so liegen die chemisch bestimmten Spiegel von PLEMPEL (27) mit maximal 3,8 mcg/ml nach einmaliger Gabe von 30 mg Clotrimazol/kg Körpergewicht in etwa gleicher Höhe wie unsere Ergebnisse bei gesunden Vergleichspersonen. Der maximale Serumspiegel lag bei dieser Gruppe nach einer einmaligen Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht bei 1,8 mcg/ml. Wesentlich höhere Werte zeigte dagegen ein Teil der Patienten mit Leberinsuffizienz bei gleicher Dosierung. Hier bestimmten wir als Maximalwert 2,7 mcg/ml. Serumspiegel in gleicher Höhe fanden auch MALCHOW et al (22), die ebenfalls nur die mikrobiologisch aktive Substanz im Serum bestimmten. Die Serumspiegel ihrer beiden Patienten erreichten bei Tagesdosen von 54 mg/kg Körpergewicht Maximalwerte von 1,3 - 3,5 mcg/ml. Wesentlich höhere Spiegel beobachteten MARGET und ADAM (23b) bei Kindern, die allerdings

auch wesentlich höhere Tagesdosen erhielten. Sie erreichten mit Dosierungen von über 100 mg/kg Körpergewicht maximale Werte von 25 mcg/ml, durchschnittlich 10 mcg/ml, Konzentrationen also, bei denen Bay b 5097 auf einige Pilzarten fungizid wirken soll (PLEMPEL (27). Höhere Serumspiegel bei wesentlich niedrigeren Dosen beschreiben auch UEDA et al. (38), ihre Angaben über die mikrobiologisch aktive Substanz lassen jedoch eine deutliche Kumulation des Medikamentes erkennen. Meßergebnisse liegen bei ihnen erst ab dem 3. Behandlungstag vor, die Ergebnisse des ersten Tages dürften sicherlich niedriger ausfallen. UEDA vermutet genetisch bedingte Differenzen zwischen Japanern und Europäern, die bei ersteren zu einer besseren Resorption führen. Er weist außerdem auf den schlechten Gesundheitszustand seiner Patienten hin, der seiner Meinung nach auch zu höheren Spiegeln führen könnte. Trifft diese Behauptung zu, so ließe sich damit die deutliche Beziehung zwischen Spiegelhöhe und Körpergewicht erklären, die bei den Patienten mit Lebercirrhose zu beobachten war. Das Untergewicht eines Teiles dieser Patienten ist sicher krankheitsbedingt. Diese Hypothese unterstützt auch die zwar weniger deutliche Beziehung zwischen Spiegelhöhe und Körpergewicht bei den chronisch Nierenkranken und der gegensätzliche Befund bei den gesunden Vergleichspersonen und den Patienten mit abklingender Hepatitis, bei welchen nur in Ausnahmefällen Untergewichtigkeit festzustellen war.

Neben diesen Zusammenhängen müssen aber immer die individuellen Differenzen in der Resorption beachtet werden, die auch bei PLEMPEL (27) und UEDA (38) deutlich werden. Eine wesentliche Verbesserung der Resorption erreicht man, wenn man die Gesamtmenge des Präparates auf kleine Einzeldosen verteilt. Neben unseren oben genannten Ergebnissen beweisen dies auch die Spiegel von UEDA et al. (38) wie die von OBERSTE-LEHN et al. (25). Letztere erreichten bei einer Tagesdosis von 3 x 20 mg/kg Körpergewicht Serumspiegel von maximal 1,2 mcg/ml, bei einer Verteilung der Gesamtdosis auf 6 Einzeldosen von je 10 mg/kg dagegen Maximalwerte von 1,8 mcg/ml. Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man ihre Gesamtspiegel, also mikrobiologisch aktive Substanz + Metaboliten, vergleicht. Hier ist das Verhältnis 2,6 mcg/ml : 4,4 mcg/ml.

Die fehlende oder in 2 Fällen äußerst geringe Resorption von Clotrimazol bei magenresezierten Patienten fiel uns zum erstenmal auf, als ein Patient mit einer generalisierten Candidamykose, die im Anschluß an die Magenoperation aufgetreten war, erfolglos mit diesem Medikament behandelt wurde. Auch nach der Verdoppelung der ursprünglichen Tagesdosis von 60 mg/kg Körpergewicht konnte keine mikrobiologisch aktive Substanz im Serum nachgewiesen werden. Auch im mikrobiologischen Labor der Farbenfabriken Bayer AG konnte kurz nach Therapiebeginn weder mikrobiologisch aktive Substanz noch Metaboliten nachgewiesen werden.

Bei Mäusen und Meerschweinchen erfolgt die Resorption nach den Angaben von PLEMPEL (27) in Magen und Duodenum. Bisher liegen keine Anhaltspunkte vor, daß das Medikament beim Menschen in einem anderen Teil des Magen-Darm-Traktes resorbiert wird, so daß die weitgehende, in einigen Fällen sogar völlige Ausschaltung dieses resorbierenden Abschnittes als Ursache für die fehlenden Serumspiegel bei magenresezierten Patienten angesehen werden kann. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, daß die Verweildauer des Medikamentes im resorbierenden Darmabschnitt bei diesen Patienten für eine nennenswerte Resorption zu kurz ist. Eventuell besteht auch ein Zusammenhang mit einer Hypochlorhydrie und Subacidität des Magensaftes, da ein Patient kurze Zeit nach einer Alkoholintoxikata einen deutlich erniedrigten Serumspiegel aufwies. Durch die Substitution mit einem Enzympräparat (Enzynorm) konnte jedoch keine Verbesserung der Resorption erzielt werden. Ein Zusammenhang zwischen Resorption und Operationsmethode (Billroth I und Billroth II) war nicht festzustellen.

Nach den Angaben der Literatur findet sich das Maximum der Serumspiegel von Clotrimazol beim Menschen 4 - 6 Stunden nach der Applikation (MARGET und ADAM (23b)), bei Mäusen und Ratten 4 - 5 Stunden nach der Verfütterung (PLEMPEL et al. (27)). Diese Angaben entsprechen unseren Ergebnissen von Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, dagegen nicht bei Patienten mit gestörter Leberfunktion. Während letztere ihre maximalen Serumspiegel bereits nach 2 Stunden

aufwiesen, war dies bei Gesunden und Nierenpatienten erst nach 4 Stunden der Fall (siehe Abb. 11). Es ist unwahrscheinlich, daß diese Differenz auf einer unterschiedlich schnellen Resorption beruht. Da das Medikament nach den Aussagen von PLEMPEL et al. (27) und MARGET et al. (23b) in der Leber metabolisiert wird, könnte eine Störung der Leberfunktion zu einer langsameren, eventuell auch geringeren Metabolisierung führen. Für diese Vermutung sprechen auch die Serumspiegel der 4 Patienten mit einem Verschlußikterus. Die drei Patienten mit intrahepatischer Cholestase aufgrund einer schweren Leberparenchymschädigung hatten deutlich höhere Serumspiegel als die Patientin K.A., die trotz eines Echinokokkusrezidives noch intaktes Lebergewebe besaß. Für eine eindeutige Bestätigung dieser Vermutung ist aber die Anzahl der Patienten zu gering.

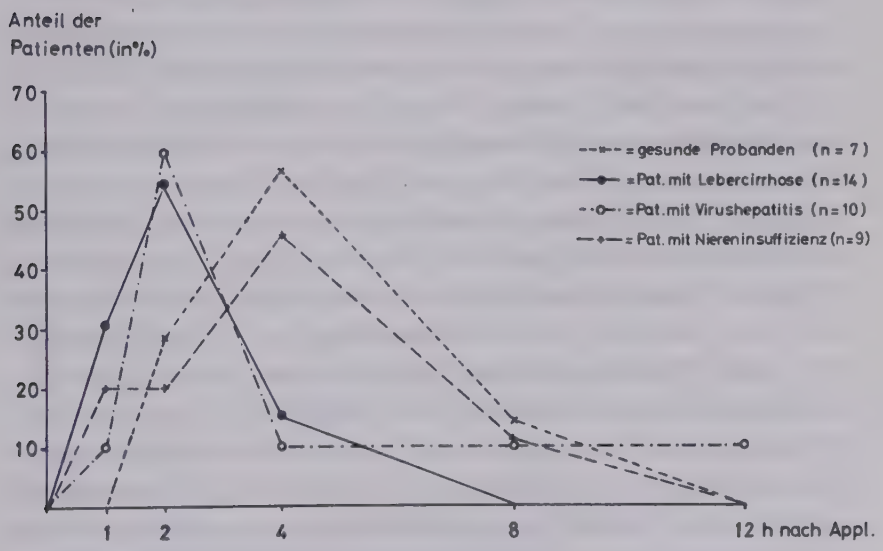


Abb. 11: Verteilung der Serumspiegelmaxima von Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion. Die Anzahl der Patienten ist bei jeder Gruppe in % angegeben.

Die Eliminationshalbwertszeit von Clotrimazol schätzen PLEMPEL et al. (27) bei Ratten und Mäusen auf 3 - 5 Stunden. Für den Menschen liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. Nach unseren Schätzungen liegen die Halbwertszeiten auch beim Menschen zwischen 2 und 4 Stunden. Eine Verzögerung des Medikamentenabbaues war jedoch bei dem größten Teil der Cirrhosepatienten zu beobachten. Auffallend verlängerte Halbwertszeiten fanden sich bei zwei Patienten mit intrahepatischer Cholestase. Bei den Patienten mit abgeklungener Virushepatitis war dagegen keine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu beobachten, ihre Werte glichen denen von Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Demnach führt nur eine ausgeprägte Störung der Leberfunktion zu einer verzögerten Metabolisierung des Medikamentes, die in einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit deutlich wird. Erwartungsgemäß war kein Einfluß der gestörten Nierenfunktion auf die Spiegelverläufe und die Serumhalbwertszeit festzustellen. Da mit dem Urin fast keine mikrobiologisch aktive Substanz ausgeschieden wird, kann eine Einschränkung der Nierenfunktion wohl kaum zu einer Kumulation des Präparates führen, wie sie MARGET und ADAM (23b) bei einem 4jährigen Mädchen mit Niereninsuffizienz nach einer schweren Verbrühung feststellten. MARGET selbst diskutiert jedoch als Ursache für die Kumulation neben der mangelnden Ausscheidung durch die Niere auch eine unzureichende Ausscheidung durch die Körperoberfläche. Die letztere Möglichkeit trifft unserer Ansicht nach eher zu, da Clotrimazol mit den Körpersekreten und über die Faeces ausgeschieden werden soll (PLEMPEL (27)). Nach PLEMPEL werden bei Tieren maximal 10% der Metaboliten über die Niere ausgeschieden, die Ausscheidungsverhältnisse beim Menschen sollen denen der Tiere entsprechen. Daraus folgt, daß eine Einschränkung der Nierenfunktion zu einem Anstieg der mikrobiologisch inaktiven Metaboliten im Serum führen kann. Dies war wahrscheinlich bei der kleinen Patientin von MARGET und ADAM der Fall. Die beiden Autoren bestimmten den Gesamtspiegel von Clotrimazol, also aktive Substanz und Metaboliten. Die Kumulation, die auch bei UEDA et al. (38) zu beobachten ist, dürfte jedoch nur kurzzeitig sein, da von einigen Autoren auf die ausgeprägte enzymstimulierende Aktivität des Medikamentes hin-

gewiesen wird (UTZ (40a), MARGET et al. (23b), TETTENBORN (36), v. OLDENRSHAUSEN et al. (26), BOLT et al. (6)). Beim Menschen beobachteten MARGET und ADAM einen direkten Einfluß der Enzyminduktion auf die Serumspiegel. Sie waren gezwungen, bei einem 5jährigen Mädchen die Tagesdosis zu erhöhen, da die maximalen Serumspiegel schon am 4. Behandlungstag deutlich abgesunken waren.
TETTENBORN (36) bezeichnete Clotrimazol als wirkungsvollen Induktor mikrosomaler Enzyme, dessen Aktivität der von Phenobarbital entspricht. Er stützt seine Feststellung auf ausgedehnte Tierexperimente wie zum Beispiel die Dauer der Hexobarbitalschlafzeit und die Ascorbinsäureausscheidung im Urin unter der Dauertherapie mit Clotrimazol. Bei Hunden und Ratten stellte er dabei eine Hypertrophie der Leber fest, die er als Aktivitätshypertrophie deutet. Bei Ratten beobachtete dieser Autor nach höheren Dosen sogar degenerative Veränderungen der Hepatozyten. Einen deutlichen Anstieg der Demethylierungsrate von Mestranol beobachteten BOLT und KAPPUS (6) bei mit Clotrimazol vorbehandelten Tieren. An dieser Stelle muß diskutiert werden, ob nicht eine starke Enzyminduktion als Ursache der nicht nachweisbaren Serumspiegel des Patienten C.D. (siehe Kasuistik) anzusehen ist. Dies ist jedoch aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich, der Patient war magenreseziert (B I), zeigte keinerlei Nebenwirkungen, unter der Behandlung traten immer wieder mykotische Hautinfiltrate auf und auch der Liquorbefund zeigte keine deutliche Besserung. Zumindest eine Verdoppelung der Dosis hätte zu einem meßbaren Serumspiegel führen müssen.
Im Gegensatz zu PLEMPEL et al. (27), MARGET und ADAM (23b), LOEW et al. (20) und OBERSTE-LEHN et al. (25) fanden wir im Urin geringe Mengen von mikrobiologisch aktiver Substanz. Die obengenannten Autoren konnten im Urin nur inaktive Metaboliten feststellen. Die Ausscheidung der Metaboliten erstreckt sich nach PLEMPEL et al. (27) über mehr als 24 Stunden und erreicht bei Tieren 10 - 16 Stunden nach der Applikation ihr Maximum. Ähnliche Ausscheidungsverhältnisse beobachtete er beim Menschen. Bei unserer Versuchsreihe begann die Ausscheidung der mikrobiologisch aktiven Substanz bei den meisten Patienten bereits in den ersten 4 Stunden und erreichte nach 4 - 8 Stunden die höch-

sten Werte. Zwischen Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz war kein Unterschied in der Ausscheidungsgeschwindigkeit festzustellen. Die Ausscheidung von Clotrimazol lag bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit maximal 0,19 °/oo der applizierten Gesamtdosis etwas höher als bei den Patienten mit einem Leberleiden. Der Maximalwert betrug bei den Patienten mit Lebercirrhose 0,1 °/oo, bei den Patienten mit abklingender Virushepatitis 0,12 °/oo der Gesamtdosis. PLEMPEL schätzt die Eiweißbindung des Medikamentes auf 50%, eine Proteinurie könnte demnach zu höheren Urinspiegeln führen. Es bestand bis auf wenige Einzelfälle bei allen Gruppen eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der Serumspiegel und der Urinkonzentration. Die Patienten mit Magenresektion hatten erwartungsgemäß keine Urinspiegel.
Eine genaue Statistik über die Nebenwirkungen von Clotrimazol stellten RISKA et al. (28) auf. Die Hälfte ihrer 22 Patienten litt bei der Dauertherapie an gastrointestinalen Störungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Ein Drittel der Patienten wies erhöhte Transaminasen auf. Der gleiche Autor beobachtete außerdem vereinzelt eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, eine Abnahme der γ-Globuline, allergische Hautmanifestationen und Pollakisurie. Gastrointestinale Störungen beschreiben auch MALCHOW et al. (22), UEDA et al. (38) und ENGELHARDT (10). Von reversiblen Transaminasenerhöhungen berichten HUFNAGEL (15), OBERSTE-LEHN et al. (25) und MARGET et al. (23b). HUFNAGEL stellte außerdem bei einer Patientin eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen fest, die nach Dosisreduzierung prompte Normalisierungstendenzen zeigte. MALCHOW (22) berichtet von einem vorübergehenden Haarausfall bei einer Patientin, der nach dem Absetzen des Präparates vollständig verschwand. Auch wir konnten nach einmaliger Gabe von Clotrimazol bei etwa 20% der Patienten subjektive Nebenwirkungen feststellen. Neben leichten gastrointestinalen Störungen wurden cystitische Beschwerden als besonders lästig empfunden. Sie äußerten sich in Pollakisurie und Brennen beim Wasserlassen. Diese Beschwerden traten etwa eine Stunde nach der Applikation auf und hielten 4 - 6 Stunden an. Bei einigen Patienten konnten wir in den ersten 4 Stunden nach der Medikamenteinnahme eine Polyurie feststellen. Leichtere Nebenerschei-

nungen waren Kopfschmerzen, Schwindel und damit verbunden eine Konzentrationsschwäche. Diese Nebenwirkungen sind jedoch im Gegensatz zu den Nebenwirkungen von Amphotericin B erträglich und dürften einer wirkungsvollen Therapie mit Clotrimazol nicht im Wege stehen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Resorption und die Elimination des Antimykotikums Clotrimazol (Bay b 5097) bei gesunden Probanden, Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion und magenresezierten Patienten untersucht. Die Bestimmung der mikrobiologisch aktiven Substanz in Serum und Urin nach einmaliger Gabe von 1500 mg Clotrimazol erfolgte im Agardiffusionstest.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Die Resorption von Clotrimazol zeigt bei allen Gruppen individuelle Differenzen. Nur bei Patienten mit Lebercirrhose ist eine Korrelation zwischen der Höhe der Serumspiegel und dem Körpergewicht der einzelnen Patienten festzustellen. Die Serumspiegel liegen höher, wenn die Applikation in mehrere kleine Einzeldosen verteilt erfolgte. Magenresezierte Patienten resorbieren das Medikament kaum.
2. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion weisen die maximalen Serumspiegel überwiegend 2 Stunden nach der Einnahme auf, gesunde Probanden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erst nach 4 Stunden.
3. Die Serumhalbwertszeiten liegen bei der Mehrzahl der Patienten zwischen 2 und 4 Stunden, bei einigen Patienten mit einer Lebercirrhose sind sie mit 6 Stunden deutlich verlängert.
4. Eine Störung der Nierenfunktion hat keinen Einfluß auf die Serumhalbwertszeit und die Spiegelverläufe.
5. In keiner Gruppe ist ein direkter Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Serumspiegel, der Serumhalbwertszeit und den geprüften klinischen bzw. klinisch-chemischen Parametern der Leber- oder Niereninsuffizienz festzustellen.
6. Über die Nieren werden nur äußerst geringe Mengen des Medikamentes

ausgeschieden. Magenresezierte Patienten haben entsprechend den stark erniedrigten Serumspiegeln keine meßbaren Urinspiegel.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, M.
Candidiasis
Med. Klin. 67 (1972) 1233-1235

2a. ANDRIOLE, V.T., H.M. KRAVETZ, W.C. ROBERTS, I.P. UTZ
Candida Endocarditis
Am. I. Med. 32 (1962) 251-285

2b. ANDRIOLE, V.T., H.M. KRAVETZ
The use of Maphotericin B in man
J. A. M. A. 180 (1962) 269-272

3. ASHCRAFT, K.W., L.C. LEAPE
Candida sepsis complicating parenteral feeding
J. A. M. A. 212 (1970) 454-456

4. BAKER, R.D.
Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses
Am. J. Clin. Pathol. 37 (1962) 358-373

5. BLYTON, T.A.
Some common fungus diseases of the lung
J. Postgrad. Gen. Prac. 1971

6. BOLT, H.M., H. KAPPUS
Effect of Clotrimazol treatment on the demethylation of mestranol
Horm. Metab. Res. 5 (1973) - in press

7. BRANNER
Amphotericin
Die Antibiotika, Bd. II 577-594
Verlag Hans Carl, Nürnberg (1965)

8. BRUCK, H.M., G. NASH, F.D. FOLEY, B.A. PRUITT
Opportunistic fungal infections of the burn wound with photomycetes and aspergillus
Arch. Surg. 102 (1971) 476-482

9. CURRY, C.R., P.G. QUIC
Fungal septicomia in patients receiving parenteral hyperalimentation
N. Engl. J. Med. 285 (1971) 1221-1225

10. ENGELHARDT, A.W.
Acne conglobata candidosa
Mykosen 14 (1971) 1-7

11. FASS, R.J., R.L. PERKINS
5-Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycose
Ann. Intern. Med. 74 (1971) 535-539

12. FREIS, A.
Das Auftreten systemischer Candida-Mykosen im Zusammenhang mit Grundkrankheit und Vorbehandlung
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21 (1971) 320-322

13. GOODMAN, L.S., A. GILLMAN
Amphotericin B in the pharmacological Basis of therapeutics
The Macmillan Company London/Toronto 1970, 4. Auflage

14. GRUHN, J.G., J. SANSON
Mycotic infections in leukemic patients at autopsy
Cancer 16 (1963) 61-73

15. HUFNAGEL, D.
Behandlung der Resistenzschwäche bei Lymphadenose
Ärztl. Praxis 23 (1971) 3535-3536

16. KAMINSKY, A., D.I. GOTLIEB, J. GLUZMAN
5-Fluorocitosina: su empleo topico en la candidiasis cutanea
Información dermatologica 20 (1970) 36-37

17. KEYE, J.D., W.E. MAGGEE
Fungal diseases in a general hospital
Am. J. Clin. Pathol. 26 (1956) 1235-1253

18. KOECHLIN, B.A., F. RUBIO, S. PALMER, T. GABRIEL, R. DUSCHINSKY
The metabolism of 5-Fluorocytosine 2 ^{14}C and of cytosine ^{14}C in the rat and the disposition of 5-Fluorocytosine 2 ^{14}C in man
Biochem. Pharmacol. 15 (1966) 435-446

19. KOENIG, U.D.
Tödliche broncho pulmonale Candidose bei Frühgeborenen
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 818-820

20. LOEW, D., W. RAPP, R. WIK
Harnsperre durch Organtorulose
Med. Welt 22 (1971) 1006-1009

21. LOURIA D.B. zit. n. Benett J.E. in Amphotericin B toxicity, Combined clinical staff conference
Ann. Intern. Med. 61 (1964) 334-354

22. MALCHOW, H., D. SEYBOLD, H. LANGE, I. FREUND, K. RÜGER
Erfolgreiche Behandlung der Candida Sepsis mit dem oralen Antimykotikum Bay b 5097
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 935-938

23a. MARGET, W., D. ADAM
Bay b 5097, a new orally applicable antifungal substance with broad-spectrum activity
Acta Pediatr. Scand. 60 (1971) 341-345

23b. MARGET, W., D. ADAM
Erste klinische Erfahrungen mit dem Breitbandantimykotikum Bay b 5097
Med. Klin. 64 (1971) 1235-1238

24. MILLER, R.P., J.H. BATES
Amphotericin B toxicity
Ann. Intern. Med. 71 (1969) 1089-1095

25. OBERSTE-LEHN, H., J. BAGGESEN u. M. PLEMPEL
Erste klinische Erfahrungen bei Systemmykosen mit einem neuen oralen Antimykotikum
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1365-1367

26. v. OLDERSHAUSEN, H.F., H. HELD, H.P. MENZ, H. SCHMIDINGER
Zur antimikrobiellen Chemotherapie bei Leber- und Nierenschäden
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 1299

27. PELMPEL, M., K. BARTMANN, K.H. BÜCHEL, E. REGEL
Experimentelle Befunde über ein neues oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum
Dtsch. med. Wschr. 26 (1969) 1356-1364

28. RIFKIND, D., T.L. MARCHIORO, S.A. SCHNECK, R.B. HILL
Systemic fungal infections complication renal transplantation and immunosuppressive therapy
Am. J. Med. 43 (1967) 28-38

29. RISKA, N., B. FRÖSETH, K. MATTSON, C.H. NORDMAN
Vorläufiger Bericht über die Behandlungsergebnisse mit Bay b 5097 bei Lungenkrankheiten mit Candida im Sputum
Phneumologie 145 (1971) 406-416

30. ROSSIER, P.H.
Antibiotika und Mykosen
Helv. Med. Acta. 19 (1952) 261-270

31. SEABURY, J.H., H.E. DASCOMB
Experience with Amphotericin B for treatment of systemic mycoses
Arch. Intern. Med. 102 (1958) 960-976

32a. SEELIG, M.S.
The role of antibiotics in the pathogenesis of candida infections
Am. J. Jed. 40 (1966) 887-917

32b. SEELIG, M.S.
Mechanisms by which antibiotics increase the incidence and severity of candidiasis and alter the immunological defenses
Bacteriol. Rev. 30 (1966) 442-459

33. SEELIGER, H.P.R.
Epidemiologie und Mikrobiologie der einheimischen Systemmykosen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 833-842

34. SCHOLER, H.J.
Antimykoticum 5-Fluorocytosin
Mykosen 13 (1970) 179-188

35. SCHWACKE, H.
Behandlung einer Candida-Pneumonie mit nachgewiesenem Pleurabefall mit einem oralen Antimykotikum
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2437-2439

36. TETTENBORN, D.
Toxizität und enzyminduzierende Aktivität von Clotrimazol Naunyn-Schmiedeberg s. Arch. Pharmakol. Path. 266 (1970) 468-469

37. TORACK, R.M.
Fungus infections associated with antibiotic and steroid therapy
Am. J. Med. 22 (1957) 872-882

38. UEDA, S., F. MAKARA, T. KANEKO, K. KIMURA, T. ITO, K. TAKAHASHI, H. IIDA
On the therapy of pulmonary aspergillosis with a new oral antimycotic Bay b 5097
Reports of Hokkaido Institute of Public Health 21 (1971) 30-40

39. UTZ, J.P., J.E. BENETT, M.W. BRANDRISS, W.T. BUTLER, G.I. HILL
Amphotericin B toxicity, Combined clinical staff conference
Ann. Intern. Med. 61 (1964) 334-354

40a. UTZ, J.P.
Vortrag im Departement of Community Medicine, University of Kentucky März 1972
zit. nach Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 819-920

40b. UTZ, J.P.
Fluctosine
N. Engl. J. Med. 286 (1972) 777-778

41. VANBREUSEGHEM, R.
Post-mortem mycological investigations of 100 cancerous patients
Mykosen 13 (1970) 337-350

42. WALTER, A.M., L. HEILMEYER
Amphotericin B
in Antibiotika-Fibel, 3. Auflage 381-388
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)

43. WEGMANN, T.
Pilzerkrankungen der inneren Organe als Folge von Behandlung mit Antibiotika, unter besonderer Berücksichtigung des Respirationstraktes
Antibiotika et Chemotherapeutika, Fortschr. 1, 235-275
S. Karger Basel, New York 1954

44. WEGMANN, T.
Der Einfluß immunsuppressiver Maßnahmen auf die antimykotische Chemotherapie in Experiment und Klinik
Mykosen 13 (1970) 171-173

45. WINN, W.A.
The use of Amphotericin B in treatment of coccoidioidal diseases
Am. J. Med. 27 (1956) 617-635

46. WUNDERLICH, Chr.
Beitrag zum Problem der endogenen Mykosen
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 1736-1738

47. ZIMMERMANN, L.E.
Candida and aspergillus endocarditis
Arch. Pathol. 50 (1950) 591-604

48. ZIMMERMANN, L.E.
Fatal fungus infections complicating other diseases
Am. J. Clin. Pathol. 25 (1955) 46-65

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.E. Bock für die Möglichkeit, diese Dissertation an seiner Klinik machen zu dürfen. In gleicher Weise danke ich Herrn Prof. Dr. med. H.F. von Oldershausen für die freundliche Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H.P. Menz, der mir als Leiter des mikrobiologischen Labors jederzeit hilfsbereit mit gutem Rat zur Seite stand.

Lebenslauf

Ich, Ursula Konstanze Teltscher, wurde am 3. November 1949 als Tochter des Dr. med. Walter Teltscher und der Marianne Teltscher, geb. Riecker, in Sindelfingen geboren. Vom 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Herrenberg, anschließend das dortige Schickhardt-Gymnasium. Nach dem Abitur im Mai 1968 begann ich im Wintersemester 1968 mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort bestand ich im September 1969 das Vorphysikum und im März 1971 das Physikum. Am 31. Juli 1974 habe ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen abgeschlossen.